

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001 年 1 月 18 日 (18.01.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/03739 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 45/00, 31/661 (KISHIKAWA, Katsuya) [JP/JP]. 松本 茂 (MATSUMOTO, Shigeru) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/04583
- (22) 国際出願日: 2000 年 7 月 10 日 (10.07.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願平11/196892 1999 年 7 月 12 日 (12.07.1999) JP (74) 代理人: 弁理士 大家邦久, 外 (OHIE, Kunihisa et al.); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo (JP).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka (JP). (81) 指定国 (国内): JP, KR, US.
- (72) 発明者; および (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 岸川勝哉 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: FIBROSIS INHIBITORS CONTAINING AS THE ACTIVE INGREDIENT SPHINGOSINE-1-PHOSPHATE RECEPTOR AGONIST OR SPHINGOSINE-1-PHOSPHATE

(54) 発明の名称: スフィンゴシン-1-リン酸受容体アゴニストまたはスフィンゴシン-1-リン酸を有効成分として含有する線維化抑制剤

(57) Abstract: Fibrosis inhibitors containing as the active ingredient a sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor agonist or sphingosine-1-phosphate (S1P). Because of having an effect of inhibiting fibrosis in various organs, S1P receptor agonists (in particular, S1P) are useful in preventing and/or treating diseases in association with fibrosis of organs such as pulmonary fibrosis, interstitial pneumonia, chronic hepatitis, hepatic cirrhosis, chronic renal insufficiency or kidney glomerular sclerosis.

(57) 要約:

スフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) 受容体アゴニストまたはスフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) を有効成分として含有する線維化抑制剤。

S1P 受容体アゴニストとりわけ S1P は、種々の臓器における線維化を抑制する作用を有するため、臓器の線維化による疾患、例えば、肺線維症、間質性肺炎、慢性肝炎、肝硬変、慢性腎不全または腎糸球体硬化症等の予防および/または治療に有用である。

WO 01/03739 A1

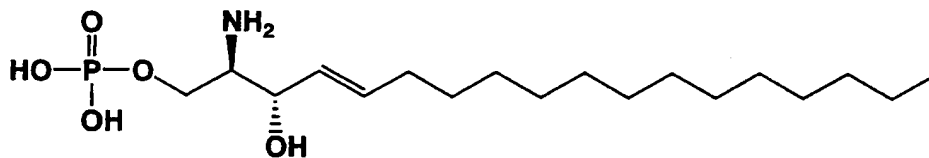
明 細 書

スフィンゴシン-1-リン酸受容体アゴニストまたはスフィンゴシン-1-リン酸を有効成分として含有する線維化抑制剤

5

技術分野

本発明は、スフィンゴシン-1-リン酸受容体アゴニストを有効成分として含有する線維化抑制剤、特に式



- 10 で示されるスフィンゴシン-1-リン酸を有効成分として含有する線維化抑制剤に関する。

背景技術

- 細胞膜を構成する脂溶性構成物質のひとつであるスフィンゴ脂質は大きく
 15 分けて、スフィンゴミエリンと糖脂質の2種類からなる。これらがスフィンゴミエリナーゼやエンドグリカナーゼの酵素の作用によりセラミドに変換され、さらにセラミダーゼの作用によりスフィンゴシンに代謝される。さらに、このスフィンゴシンがスフィンゴシンキナーゼの作用により、スフィンゴシン-1-リン酸（以下、S1Pと略す。）となる。
- 20 このようなスフィンゴ脂質の細胞内での代謝をめぐる研究は、1960年代ごろからなされていたが、その間、S1Pはスフィンゴ脂質代謝における中間代謝産物の一つとしてしか認識されていなかった。しかし最近になって、S1Pが持つ生理作用が明らかにされつつあり、注目を集めている。

S 1 P が有する作用として、例えば、以下のものが知られている。

(1) カルシウム動員による S w i s s 3 T 3 線維芽細胞の細胞増殖促進活性 (J. Cell. Biol. 114, 155-167 (1991))。

(2) ガン細胞株の細胞走化性運動の制御 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89,
5 9686-9690 (1992))。

(3) 平滑筋細胞の P D G F (血小板由来増殖因子) 依存性の細胞運動の阻害 (J. Cell. Biol. 130, 193-206 (1995))。

(4) セカンドメッセンジャーとしての働き、例えば、P D G F 等による細胞増殖刺激において、S 1 P が細胞内セカンドメッセンジャーとして働く (Nature, 365, 557-560 (1993))、またラット肥満細胞である R B L - 2 H 3 細胞の高親和性 I g E 受容体を介する細胞内カルシウム動員においても、細胞内セカンドメッセンジャーとして作用する (Nature, 380, 634-636 (1996))。

(5) セラミド等によるアポトーシスの抑制 (Nature, 381, 800-803 (1996))、また白血球のアポトーシス誘導のシグナル分子として働く可能性 (FEBS Lett., 355, 267 (1995)) というメカニズムが異なるであろう逆の作用も示唆されている。

(6) S 1 P が細胞外より細胞表面の受容体を介して作用していることを示唆する報告がされ、細胞間メッセンジャーとしての役割も注目されている。

そして、最近、S 1 P 受容体の同定、クローニングが進み、E d g - 1 (endothelial cell differentiation gene-1)、E d g - 3、A G R 1 6 / H 2 1 8 (E d g - 5)、E d g - 6、E d g - 8 が、特異的 S 1 P 受容体として報告された (Science, 279, 1552-1555 (1998), Biochem. J. 330, 605-609 (1998), FEBS Lett., 417, 279-282 (1997), Blood, 95, 2624-2629 (2000), J. Biol. Chem., 275, 14281-14286 (2000))。

25 WO 9 3 1 9 7 6 0 号 (特表平 8 - 5 0 0 8 1 6 号) 明細書には、腫瘍細胞の走化性能動性を阻害、腫瘍細胞の侵入阻害、好中球の能動性による炎症

および悪性腫瘍細胞の転移性阻害等に S 1 P を用いる方法が記載されている。

前記明細書には、炎症を阻害する方法を提供するとある。しかし、炎症の過程は、好中球の能動性に依存するので、その能動性を阻害する S 1 P は炎症過程の抑圧に有用であると期待される旨の記載がされているだけである。

- 5 US 5 7 1 2 2 6 2 号明細書には、S 1 P がプログラム細胞死を遅延させる旨の記載がある。

- 上記したように、S 1 P の種々の生理活性が明らかにされつつある中で、線維化に関する作用についても研究されている。例えば、上記 (1) で示したように、S 1 P は S w i s s 3 T 3 線維芽細胞において細胞増殖を促進し、
10 細胞内ストアからカルシウムを動員するという細胞内シグナル分子としての作用が確認されたり、またその後、スフィンゴシン誘導体が S 1 P と同様の活性を有する (J. Biol. Chem., 273(36), 23585-23589 (1998)) ことが確認されている。このように、S 1 P およびその関連物質が線維芽細胞の増殖に
関与する旨の報告はいくつかされている。

15

発明の開示

- 本発明者らは、S 1 P が有する生理作用について種々検討を行なった結果、意外にも臓器の線維化を抑制する作用を有していることを見出し、本発明を完成した。このことは、従来技術からみて全く予期できないことであり、
20 今回、本発明者らが実験により初めて確認したことである。

- また、各臓器において S 1 P 受容体が発現していることが知られている。例えば、肺においては、S 1 P 受容体である E d g - 1、E d g - 3、E d g - 5 および E d g - 6 が発現していること、肝臓および腎臓においては、S 1 P 受容体である E d g - 1、E d g - 3 および E d g - 5 が発現している
25 ことが知られている (Genomics, 53, 164-169 (1998)、B. B. A., 1484, 107-116 (2000))。

従って、このようなことから、S 1 P 受容体アゴニストが種々の臓器の線維化を抑制することも充分予測できることも見出した。

本発明は、S 1 P 受容体アゴニストを有効成分として含有する各種臓器に
5 おける線維化抑制剤、とりわけS 1 P を有効成分として含有する各種臓器に
おける線維化抑制剤に関する。

本発明に用いられるS 1 P は公知の物質（C A S 登録番号：26993-30-6）
であり、市販されている。

本発明のS 1 P 受容体とは、現在までに知られているもの（例えば、E d
10 g - 1、E d g - 3、A G R 1 6 / H 2 1 8（E d g - 5）、E d g - 6、E
d g - 8）および今後同定されるものがすべて含まれる。

本発明のS 1 P 受容体アゴニストとは、現在までに知られているS 1 P 受
容体アゴニスト化合物および今後見出される化合物がすべて含まれる。

15 産業上の利用可能性

S 1 P は線維芽細胞において、その増殖に関与することは知られていた。
一般的に、線維芽細胞が増殖すれば、臓器の線維化が促進すると考えられる。
しかし、本発明者らは、公知の知見からは全く逆の結果である、S 1 P が線
維化を抑制するという事実を見出した。

20 すなわち、S 1 P は種々の臓器において、その線維化を抑制する作用を有
するため、例えば、肺線維症、間質性肺炎、慢性肝炎、肝硬変、慢性腎不全
または腎糸球体硬化症等の予防および／または治療に有用である。

また、S 1 P が線維化を抑制するという事実から、S 1 P 受容体アゴニス
トが臓器の線維化を抑制することも充分予測できる。

25 従って、S 1 P 受容体アゴニストは種々の臓器において、その線維化を抑
制する作用を有すると予測できるため、例えば、肺線維症、間質性肺炎、慢

性肝炎、肝硬変、慢性腎不全または腎糸球体硬化症等の予防および／または治療に有用であると考えられる。

〔毒性〕

- 5 本発明に用いられる S 1 P の毒性は低いものであり、医薬として使用するために十分に安全であると判断できる。

〔医薬品への適用〕

本発明に用いられる S 1 P 受容体アゴニストまたは S 1 P は、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

- 10 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1 回につき、1 m g から 1000 m g の範囲で、1 日 1 回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1 回につき、0.1 m g から 1 0 0 m g の範囲で、1 日 1 回から数回非経口投与（好ましくは、
15 静脈内投与）されるか、または 1 日 1 時間から 2 4 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

- 20 本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

- 25 このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリ

ビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(線維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

15 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等および
20 それらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)等)、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無
25 菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性

物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

発明を実施するための最良の形態

10 S 1 P が臓器の線維化を抑制する作用を有することは、以下の実験によって証明された。

[実験方法]

ブレオマイシン惹起肺傷害モデル動物の作製

ICR 系雄性マウスを、ペントバルビタール (60 mg/kg, i.v.) 麻酔下、頸部を剃毛し、正中線に沿って喉頭部の下から 4 mm 程度、皮膚を切開した。次に、気管上部を覆う筋層を剥離し、気管を露出させた。輪状軟骨の間の気管平滑筋部分よりマイクロシリンジを用いて、生理食塩水もしくはブレオマイシン塩酸塩 (0.03 mg/animal; 日本化薬社) を、気道内投与 (50 μ l/animal) した。投与後、切開部を閉じ、感染防止のため抗生物質を大腿部に筋肉注射した。S 1 P (10 mg/5 ml/kg, 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) - 生理食塩水水溶液; Matreya 社) をブレオマイシン惹起日より 14 日間、1 日 1 回腹腔内投与した。生理食塩水群 (正常群)、ブレオマイシン惹起群 (対照群および S 1 P 投与群) は、それぞれ 10 例で行なった。惹起 15 日目に、ペントバルビタール (60 mg/kg, i.v.) 麻酔下、放血致死させ、肺 (1 mg) 組織を摘出した。

肺線維化の判定は、以下に示す肺組織ヒドロキシプロリン含量により行っ

た。

摘出した肺実質を約2～3mmの細片に細切し、耐熱性スクリー試験管に蒸留水(0.4ml)で移し、凍結乾燥した。一晚の凍結乾燥後、6N塩酸(2.5ml)を加え、110℃で24時間加水分解した。加水分解後、6N水酸化ナトリウム水溶液(2.5ml)で中和した。その後、遠心処理(1,000×g、5分間)し、上清(25μl)をヒドロキシプロリンの定量に用いた。

加水分解上清(25μl)に、別に調製したホウ酸塩-アラニン(borate-alanine)緩衝液(2.475ml)を加え混合し、これに塩化カリウム(個体)を飽和になるまで添加した。そこに0.2MクロラミンT(0.6ml)を加え、室温で40分間放置して酸化し、3.6Mチオ硫酸ナトリウム(2ml)で酸化を停止した。さらに、トルエン(3ml)を加えて十分混合し、沸騰水浴中で30分間加熱した。次に、流水で冷却し、遠心分離(1,000×g、5分間)し、トルエン層(1.5ml)を分取した。そこにエールリッヒ(Ehrlich's)試薬(0.6ml)を加え、室温で30～40分間呈色させた。速やかに各検体の560nmでの吸光度を測定し、検量線より検体中のヒドロキシプロリン量を算出した。結果を表1に示す。

表 1

	プレオマイシン惹起 S1P投与群 [S]	プレオマイシン惹起 S1P非投与群 [C]	生理食塩水惹起 S1P非投与群 [B]
ヒドロキシプロリン量 (μg/lung)	227.8±17.5	318.6±10.2	217.3±9.3

抑制率は、以下に示す計算式で算出した。

$$\text{抑制率} = \{[(C-B) - (S-B)] \div (C-B)\} \times 100 (\%)$$

S : プレオマイシン惹起 + S 1 P 投与群のヒドロキシプロリン量

C : プレオマイシン惹起 + 0.5% CMC・Na - 生理食塩水投与群のヒドロキシプロリン量

B : 生理食塩水惹起 + 0.5% CMC・Na - 生理食塩水投与群のヒドロキシプロリン量

上記の結果、S 1 P はプレオマイシン惹起によるヒドロキシプロリン量の増加を約 90% 抑制した。

[製剤例]

製剤例 1

- 10 以下の各成分を常法により混合した後、打錠して一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

・スフィンゴシン-1-リン酸	・・・5.0g
・カルボキシメチルセルロースカルシウム（崩壊剤）	・・・0.2g
・ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤）	・・・0.1g
15 ・微結晶セルロース	・・・4.7g

製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

20 ・スフィンゴシン-1-リン酸	・・・5.0g
・マンニトール	・・・20g
・蒸留水	・・・500ml

請求の範囲

1. スフィンゴシン-1-リン酸受容体アゴニストを有効成分として含有する線維化抑制剤。
5
2. スフィンゴシン-1-リン酸受容体アゴニストを有効成分として含有する線維化疾患の予防および／または治療剤。
3. 線維化疾患が、肺線維症、間質性肺炎、慢性肝炎、肝硬変、慢性腎不全または腎糸球体硬化症である請求の範囲2記載の線維化疾患の予防および／または治療剤。
10
4. スフィンゴシン-1-リン酸を有効成分として含有する線維化抑制剤。
- 15 5. スフィンゴシン-1-リン酸を有効成分として含有する線維化疾患の予防および／または治療剤。
6. 線維化疾患が、肺線維症、間質性肺炎、慢性肝炎、肝硬変、慢性腎不全または腎糸球体硬化症である請求の範囲5記載の線維化疾患の予防および／または治療剤。
20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04583

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/661

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/661

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2000
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2000	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2000

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS (STN) BIOSIS (STN)
REGISTRY (STN) EMBASE (STN)
MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	GALLOIS, C. et al, 'Endothelin-1 stimulates sphingosine kinase in human hepatic stellate cells. A novel role for sphingosine-1-P as a mediator of growth inhibition.', Annals of the New York Academy of Sciences, (2000) Vol. 905, pp.311-4	4-6
A	VAN BROCKLYN, James. R. et al, 'Dual actions sphingosine-1-phosphate: extracellular through the Gi-coupled receptor Edg-1 and intracellular to regulate proliferation and survival', The Journal of Cell Biology, (1998) Vol.142, No.1, pp.229-240	4-6
A	MALLAT, Ariane. et al, 'Growth inhibitory properties of endothelin-1 in activated human hepatic stellate cells: a cyclic adenosine monophosphate-mediated pathway', Journal of clinical investigation, (1996) Vol.98, No.12, pp.2771-2778	4-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
22 September, 2000 (22.09.00)

Date of mailing of the international search report
10 October, 2000 (10.10.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04583

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-3
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Concerning the term "sphingosine-1-phosphate receptor agonist", a person skilled in the art cannot fully understand what substances fall within the category of this agonist. Therefore, it is impossible to perform any meaningful international search but on the substances particularly disclosed in the description.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/04583

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K45/00, 31/661

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K45/00, 31/661

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2000年
 日本国登録実用新案公報 1994-2000年
 日本国実用新案登録公報 1996-2000年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS (STN) BIOSIS (STN)
 REGISTRY (STN) EMBASE (STN)
 MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	GALLOIS, C. et al, 'Endothelin-1 stimulates sphingosine kinase in human hepatic stellate cells. A novel role for sphingosine-1-P as a mediator of growth inhibition.', Annals of the New York Academy of Sciences, (2000) 第905巻、pp 311-4	4-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22.09.00

国際調査報告の発送日

10.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号 100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

印

4C

2938

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	VAN BROCKLYN, James. R. et al, 'Dual actions of sphingosine-1-phosphate: extracellular through the Gi-coupled receptor Edg-1 and intracellular to regulate proliferation and survival', The Journal of Cell Biology, (1998) 第142巻、第1号、p p 229-240	4-6
A	MALLAT, Ariane. et al, 'Growth inhibitory properties of endothelin-1 in activated human hepatic stellate cells: a cyclic adenosine monophosphate-mediated pathway', Journal of clinical investigation, (1996) 第98巻、第12号、p p 2771-2778	4-6

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☒ 請求の範囲 1-3 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
「スフィンゴシン-1-リン酸アゴニスト」との記載は、当該アゴニストにどのような物質が含まれているのかを当業者が十分に理解することができないため、本願明細書に具体的に開示されているものを除き、有意義な国際調査をすることができない。
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。